Доклад

**Математическо моделиране на нервни импулси. Модел на Ходжкин – Хъксли.**

Изготвен от:

Ксения Цочева, Мария Паскова и Николай Стойков

Ръководител на проекта:

Тихомир Иванов

София 19 юни 2014 г.

Здравейте, сега ще ви представим последната презентация на нашия доклад.

(Темата – 1 слайд).

Ние сме Николай и Мария, студенти 2 курс Софтуерно. Но сами нямаше как да се справим в това наше начинание и получихме помощ от нашият ръководител – Тихомир Иванов, и помощ от приятели именно Ксения и Владимир. Ксен е приложна математика, а Владо е студент молекулярна биология/медицина.

Трябва да започнем все от някъде, ние решихме да не ви хвърляме направо в дълбоки води, а да кажем малко предистория.

(3 слайд) Защо се захванахме-

Тихомир Иванов ни мотивира. Как го направи само той знае, но УСПЯ и ето ни тук на финално представяне на нашия проект!

След избора на темата, започнахме да се интересуваме за нея, Тихомир ни разказваше и в един момент осъзнахме, че това си е доста сериозно и няма да е никак лесно, но ние не се отказахме и решихме, че ще се справим с това предизвикателство.

(5 слайд) В началото си мислехме, че ще открием Америка, ще е лесно, приятно и никак трудно. Повечето от тези неща наистина се оказаха истина, но истината е, че беше трудно, не всичко разбирахме за 2,3 часа, оползотворявахме 4-5, понякога и 8 часа в четене, писане и разбиране на части от темата, и разбира се откривахме Америка няколко пъти!

(6 слайд) Пък дали успяхме да постигнем първоначалните цели сега ще видим. Ние се постарахме и сме относително доволни от резултатите си, тъй като видяхме как те градираха през целия семестър.

НАЧАЛО!

На първата презентация ви разказахме за биологията, за мозъка, как е устроен, каква е зависимостта – брой клетки, тежест на мозъка и начин на хранене. След като разказах за една жена, която е решила да направи супа от мозък с цел да преброи

Съдържание

[1. Увод 2](#_Toc392286807)

[2. Структура на неврона 5](#_Toc392286808)

[3. Физико-химични свойства на неврона 6](#_Toc392286809)

[4. модела на hodgkin-huxley 8](#_Toc392286810)

[5. изследваНе на зависимостта на ,, , ,от . (J ion) 13](#_Toc392286811)

[6. при фиксирани стойности на ще рагледаме системата ОДУ за . 17](#_Toc392286812)

[7. симулира се протичането на нервен импулс в даден аксон чрез моделът на Hodgkin-Huxley ( за целта системата диференциални уравнения ще да бъде решена числено). 20](#_Toc392286813)

[8. Ресурси 21](#_Toc392286814)

# Увод

В часовете по биология и не само сме си задавали много пъти въпроси като: Кои сме ние? Какво правим, по какво се различаваме от животните, какво ни прави различни един от друг и от другите видове животни и т.н? Как мислим? Как функционира нашето тяло? Защо имаме толкова много системи и защо една единствена система прави връзката между всички останали и ни прави активни хора. Да, нервната система е виновна за изпращането на импулси към мозъка и движението на крайниците ни и всички останали органи.

На клетъчно ниво нервната система се характеризира с наличието на специален вид клетка, наречена неврон или „нервна клетка“. Невроните имат специални структури, които им позволяват да изпращат сигнали бързо и точно към други клетки. Те изпращат тези сигнали под формата на електрохимични вълни, предавани по тънки влакна, наречени аксони.

Някои по-интересни факти, които могат да бъдат намерени в интернет.

Сред всички възможни TED talks на тема невронаука, интересни са следните факти. Една жена на име Сюзан Хоузел се е запитала много интересни въпроси преди около 10 години.

Например: Защо ние изучаваме животните, а не те нас?

Тогава учените са мислели, че всички мозъци са устроени по един и същи начин, но според нея това не е точно така. Причината за това е, че има противоречие с големината на мозъка, броя на невроните и типът на животното. Например кравата и шимпанзето имат еднакво тежащи мозъци, но определено те имат различни умствени възможности.

Ако мозъците са еднакво устроени, би трябвало да се сравнява по големината им, като човешкият не е най-голям. Може би големината няма толкова голямо значение, а броят на невроните в мозъка е от значение. Тогава възниква въпросът колко са невроните, дали са 100 милиарда, но това по никакъв начин няма покритие. Тя прави супа от мозък като унищожава мембраните и запазва клетъчните ядра. По този начин може да се намери точния брой на невроните. Стига до извода, че те общо са 86 милиарда в мозъка, като 16 милиарда са в кората. Това е най-големият брой неврони в мозъчна кора.

Но за всички тези неврони е нужна енергия, която да ги поддържа. Човешкият мозък използва 25% от енергията, която получава средно човек за мозъка си.

От наблюденията стана ясно, че има зависимост на броят неврони, големината на тялото и енергията, която се получава при храненето. Тайната се крие в храната. Ние успяваме с по-малко храна да извличаме много повече енергия, докато животните ядат сурова храна, която е много трудна за обработка и по този начин те са спрели да развиват мозъка си. Готвенето е ключът към нашия богат на неврони мозък.

В наши дни технологията е много напреднала и всичко се автоматизира. Една от задачите на инженерите е да автоматизират дейностите на човека. Създаването на някакъв вид заместител на човешки органи би помогнало на много хора, които са останали инвалиди. От много години се работи по такива проекти, като има и някои завършени – има ръка, която се управлява от чип имплантиран в мозъка на човек и спрямо нервния импулс изпращан от мозъка му тя се движи. Това е голям напредък в биологията и в науката като цяло.

Всичко това е постигнато с много изчисления. Усъвършенстването на модела на нервната клетка е от голямо значение, тъй като това помага за по-доброто разбиране на човешкото устройство като цяло. Но това е само част от развитието на тази наука – друг начин за автоматизация е изкуственият интелект. Създаването на софтуер, който да наподобява човек и да помага на хората по някакъв начин. Свързването на този софтуер , който взаимодейства с хардуер прави робот - домакиня. Има такива проекти, дори работещи машини в света.

Но нашият мозък има много по-големи възможности, дори повече от възможностите на един суперкомпютър, поради тази причина е много трудно той да бъде предвиден. Има над 86 милиарда неврона в мозъка на човека, като всеки един неврон е различен по рода си и се свързва и изпълнява различни задачи.

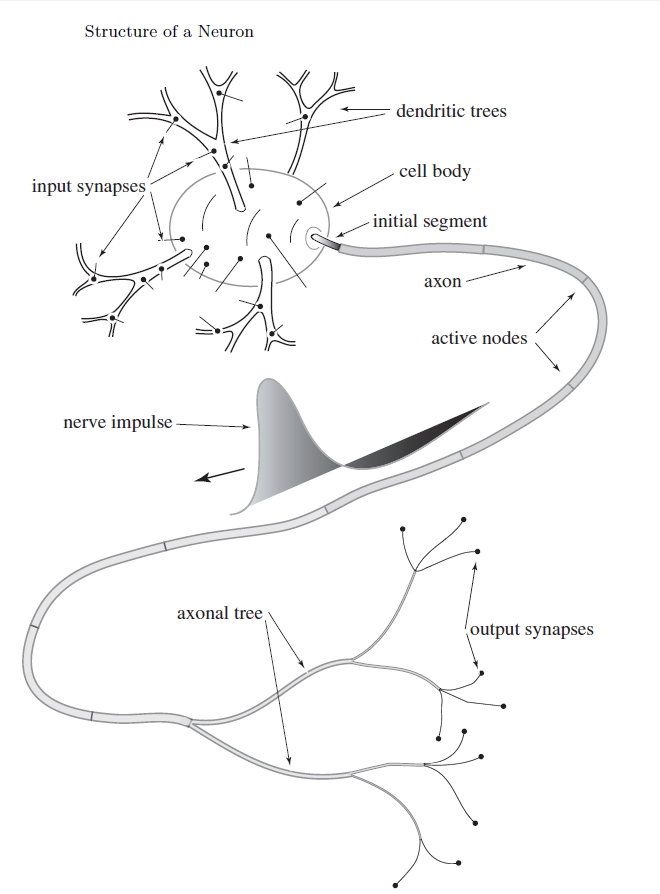
На още по високо ниво са и изкуствените невронни мрежи, които обучени с алгоритъма на обратно разпространение на грешката, са обещаващ инструмент за прогнозиране. Те успешно могат да се използват за прогнозиране седмичните продажби на водеща марка рафинирано олио, като в качеството на независима променлива, влияеща върху обема на продажбите, се използва единствено факторът време. Предиктивните способности на невронната мрежа се оценяват като нейният среден абсолютен процент на грешка, изчислен на база, данните от тестовата извадка, се съпоставят с тези на две известни конвенционални техники за прогнозиране – ARIMA и Експоненциално изглаждане. Резултатът от тази съпоставка показва, че невронните мрежи с право разпространение дават по-добри резултати от традиционните методи.

Изкуствените невронни мрежи са съвременна, компютърно - базирана техника за прогнозиране, която наподобява някои от процесите на обработка на информация, протичащи в човешкия мозък. Също като човешкия мозък невронните мрежи имат способността да “учат” и да актуализират параметрите на своите прогнози при натрупване на опит. Изкуствената невронна мрежа е стилизиран модел на човешкия мозък.

След като се запознахме накратко с проекта, ние започнахме да задълбочаваме интереса и знанията си в тази насока. Имахме няколко задачи, които свършихме, за да изследваме достатъчно добре математическият модел на Hodgkin-Huxley.

За тази цел използвахме следната програма –Wolfram Matematica, чрез която направихме по-сложните пресмятания и начертахме графиките, които са приложени в реферата.

# Структура на неврона



На клетъчно ниво нервната система се характеризира с наличието на специален вид клетка, наречена неврон или „нервна клетка“ . Функцията на невроните е да приемат, обработват и предават нервна информация. Важна характеристика на невроните е наличието на възбудими мембрани, които им позволяват да провеждат нервни импулси.

Основните елементи на неврона са:

* Дендрити – множество израстъци, които приемат нервни импулси от други клетки.
* Аксон – Невроните имат специални структури, които им позволяват да изпращат сигнали бързо и точно към други клетки. Те изпращат тези сигнали под формата на електрохимични вълни предавани по тънки влакна, наречени аксони – това е дълъг израстък. Аксонът извежда нервните импулси от клетъчното тяло, пренасяйки информация до друга клетка. Нервните импулси са еднопосочни в аксона. Много неврони имат само един аксон, но той се разклонява в много направления и така прави възможна комуникацията с много клетки.
* Синапс е малко пространство между аксон на един неврон (пресинаптичен) и дендрит на друг (постсинаптичен). Чрез него пристигат сигналите от другите неврони. Синапсът е изолиран от останалото междуклетъчно пространство. Съществуват два основни вида синапси: електричен (А) и химичен (Б). Електричните синапси са по­‑бързи, но малко разпространени в живите организми. За разлика от електричните, химичните синапси са силно разпространени и могат да бъдат както стимулиращи, така и потискащи в зависимост от невротрансмитера, отделян от пресинаптичния неврон.
* Сома се нарича луковичоподобният край на неврона, съдържащ клетъчното ядро. Тази част е позната и като клетъчно тяло.
* Клетъчна мембрана е полупропусклива липидно - белтъчна обвивка. При възбуждането на невроните в клетъчната им мембрана възникват нервни импулси, които се възпроизвеждат като електричен ток. Той се разделя на няколко вида ток.

# Физико-химични свойства на неврона

Когато неврона не е активен – не протича нервен импулс, вътре в него има напрежение, което е около -65 mV сравнявано с външното напрежение. Но сега ще разгледаме случая, когато протича нервен импулс – възникването на напрежение, различните видове ток и по какъв начин става влизането и излизането на йони.

За да стане ясно от къде идва енергичният характер на мембраните, трябва да се отбележи, че те почти изцяло са мазнини ( липидни молекули).

Преди да разгледаме по-подробно какво се случва в продължението на аксона, ще разгледаме някои експерименти. През 60-те години Paul Mueller, Donald Rudin, Ti Tien, and William Wescott, показват, че свойството на липидните мастни молекули може да бъде показано чрез експеримент. В този експеримент, използват съд с две отделения всеки, от които поддържа различни потенциали и е пълен с воден разтвор съдържащ различни концентрации на йони. Също така има малка дупка в преградата, която е покрита от двуслойни липидни молекули. Чрез тази апаратура, Mueller успява да направи серия от физични експеримент с липидните молекули. Успява да измери капацитета на единица площ на липидните двойки, потенциалите отвън и вътре спрямо липидния слой като функция на йонната концентрация и влиянието на мембранните протеини върху проводимостта на мембраната. Някой резултати от тези проучвания са следните:

* Мембранната пропускливост е много чувствителна към присъствието на някои вътрешни протеини. Ако някой протеини се разтворят в мембраната, нейната проводимост ще се покачи с няколко порядъка.
* С подходящ избор на вградени мембранни протеини, функциите на мембраната на нерва, може да бъде пресъздадена.

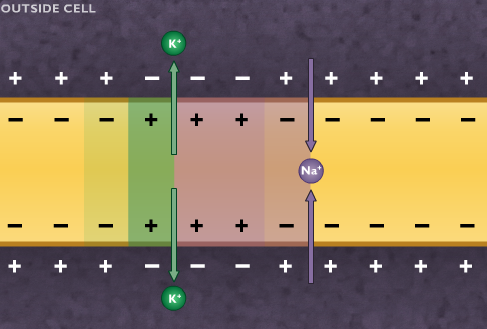
За протичането на нервния импулс в аксона спомагат няколко основни въздействия: напрежение, възникване на ток впоследствие от напрежението и движение на йони.

* 1. Напрежение е разликата на потенциалите. Когато потенциалите са еднакви от двете страни няма движение, но има ли някаква малка разлика в тях, ще започне движение на частици. Разликата в потенциалите от двете страни на мембраната може да се проследи в устройството и работата на кондензатора. Много е важна неговата роля и по какъв начин работи.

Тъй като има разлика в потенциалите от двете страни на клетъчната мембрана, се появява напрежение. При промяна на напрежението, се отварят каналчетата, които са в мембраната и през нея могат да преминават йони.

* 1. Токът е насочено движение на електрични частици. При възникване на напрежение, възниква и ток, който протича по аксона на даден неврон. В нашият случай имаме три вида ток.
     + Кондуктивен ток ( електрични сили) – благодарение на него се отварят мостчетата.
     + Капацитивен ток (кондензатор) – чрез него възниква напрежението.
     + Дифузионен ток – движение на частици от места с по-голяма концентрация към места с по-малка.
  2. Поток на йони се случва, когато има налице разлика в потенциалите => напрежение => ток => насочено движение на частици. В нашият случай движението е основно на два вида йони -  и  ( като има и други йони, които не влияят толкова много на модела), като  йони са повече извън аксона, а  са повече вътре.

Въз основа на възникналото напрежение, се отварят и каналчетата по продължение на мембраната аксона. При отварянето им, става движение на йоните от място с по-малка концентрация, към място с по-голяма. Това означава, че  йони влизат в клетката, чрез каналчетата, през които може да преминават те, а  излизат от клетката чрез други каналчета.



За да се възвърне началният момент, в който  са повече извън аксона, а  са повече вътре, освен каналчета, през които преминават йоните, има и помпа, която насилствено разменя йоните и ги връща в първоначално състояние. Тази помпа играе ключова роля за неврона. Тя има нужда от енергия, която идва от храната.

Следва математическото описание на напрежението и тока.

# модела на hodgkin-huxley

В работата си Ходжкин и Хъксли използвали техниките „space clamping“ и „voltage clamping”, за да характеризират мембраната на калмар.

**Какво означава „Space clamping”?**

Геометрично представено нерв на калмар изглежда като дълга цилиндрична тръба, която съдържа йонно провеждаща аксоплазма. Вариации в напрежението по дължината на аксона, правят измерването на йонната пропускливост на мембраната трудно. Поради големината на напречното сечение на нерва, тази трудност може да бъде преодоляна като се вкара малък електропровод надлъжно през нерва, и да послужи за извод за вътрешното напрежение. По този начин напрежението се поддържа константно.

**Какво означава „Voltage Clamping“?**

Терминът „Voltage clamping“ означава използването на „негативен“ усилвател, за да се нагласи разликата в потенциалите, между вътрешността на мембраната и външната среда, на желаната стойност.

Чрез “Space clamping” общият ток на единица площ, преминаващ през мембраната се изразява чрез формулата:

Във формулата Jion представя трансмембранния йонен ток на единица площ от мембраната и е токът, който се намира в момента в капацитивната мембрана от липидни молекули.

Използвайки похватите описани по горе Ходжкин и Хъксли успяват да задържат разликата в потенциалите фиксирана на определен волтаж, което им позволява да направят изчисления за динамиката на натриевите и калиевите йони, които преминават през мембраната.

Vna (Vk) е волтаж на напрежение, при който сумата на проводимостта и разпространяването на натриевия (калиевия) ток се изключват взаимно, а Gna и Gk са стойностите на електропроводимост съответно на натрия и калия.

За по-удобно V е определено по отношение на потенциала на мембраната в спокойно състояние. Следователно оттук нататак всички компоненти(V, отнасящи се за трансмембранното напрежение ще бъдат измервани по отношение на спокойното състояния на мембраната, което е приблизително .

За да измери по отделно електропроводимостта на натрия и калия Ходжкин и Хъксли правят следното:

1. Чрез използването на “Voltage clamping” те поддържат напрежението на , постоянно във времето, което им позволява да измерят като функция на времето.
2. Направили експеримент като във външната среда оставили много малко натриеви йони. Поради това натриевия ток () е намален до 0.
3. Използвайки същото напрежение, поради това че натриевия ток е елиминиран, измерванията ни дават калиевия ток .
4. Взимайки предвид следното , ако извадим калиевия ток ще получим точно .
5. За да се измери проводимостта на натрия трябва да разделим и ще се получи при спонтанна промяна на напрежението от 0 на . Аналогично можем да направим същите измервания и за калия.

Правейки различни експерименти Ходжкин и Хъксли наблюдават, че проводимостта на натрия достига от 0 до своята максимална стойност за време, което е по-малко от милисекунда и после запада до 0 за няколко милисекунди. Напредвайки в изследванията, те показват, че динамиката на натриевите йони може да се моделира чрез формулата:

където е максималната пропускливост на натриеви йони на единица площ, m е „turn-on” променливата за натрия и h е „turn-off” променливата за натрия. Подобно, динамиката на калиевите йони се представя чрез формулата:

където n е „turn-on“ променливата за калия. Функциите m, n, и h с лежат в интервала от 0 до 1.

Следователно общият йонен ток на единица площ през мембраната изглежда така:

където m, n и h са функции на V и t, а последният член е „изтичащ“ ток, който е в последствие от преките измервания на натриевите и калиевите компоненти.

**Системата диференциални уравнения m, h и n.**

В модела на Хъджкин и Хоксли формулировката на променливите за натриевите и калиевите каналчета са решения на уравненията от първи ред със зависещи от напрежението параметри:

При температура от 6.3 градуса по Целзий, зависещите от напрежението функции изглеждат така:

За да разберете как точно работи системата, тя може да бъде записана и по следният начин:

А уравненията зависещи от напрежението както така:

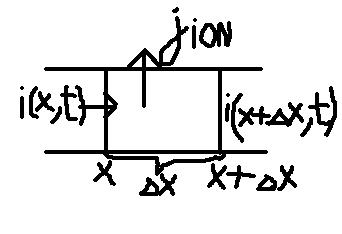
Следователно, става ясно, че се стреми да достигне със скорост . Същото се отнася и за h(t) и n(t).

**Уравнение на кабела**

Сега вече сме готови да разберем как точно става разпространяването на импулса по протежението на нерв, който не е пространствено ограничен (space-clamped). Съответните параметри, които трябва да се имат предвид са следните:

* *r* е съпротивлението на единица дължина от нишката
* *c* е капацитета на нишката на единица дължина
* е йонният ток протичащ през мембраната от вътре навън за единица дължина. Измерва се в ампер на сантиметър.

За да разберем как тези параметри влизат в употреба ще разгледаме следния пример:



В този пример i(x,t) е токът, който влиза, i(x+dx,t) е токът, който излиза, а j­ion е токът, който преминава през напречното сечение с дължина dx. Това идва от Закона за запазване на тока:

Сега да видим какво гласи и законът на Ом:

Ако разделим уравнението на и , ще получим следното:

Същото можем да получим и от закона за запазване на тока:

Ако разпишем горните уравнения получаваме:

Сега спомняйки си за **“Space clamping”** и това:

Можем да запишем уравнението по следният начин:

Това в крайна сметка е уравнението на кабела.

# изследваНе на зависимостта на ,, , ,от . (J ion)

От знаем, че и  отговарят за отварянето и затварянето на каналчетата, през които преминава , a  отговаря за каналчетата, през които преминава . Затова преди да изследваме ще видим как се променят те в зависимост от напрежението.

,,  са равновесните положения на .

ни определят броят на отворените каналчета, през които преминават , а  ни определя процента на отворените каналчета, през които преминават .

Първо ще фиксираме напрежението и ще разгледаме спрямо него как ще се промени процентът на отворените каналчета за натрия.



На дадената графика по абсцисната ос е напрежението *V*, а по ординатата са стойностите от 0 до 1, които показват какъв процент от каналчетата са отворени. Тук можем да кажем, че при увеличаването на напрежението броят на отворени каналчета се увеличава. Както се забелязва също така дори и при отрицателно напрежение има отворени каналчета макар и те да са много малко. Това означава, че почти винаги има движение на натриеви йони стига концентрацията им отвън и вътре в аксонса да е различна.



Това е графиката на *h*, която отговаря за затварянето на натриевите каналчета. Означенията са същите по абсцисната ос имаме напрежението *V,* а по ординатната процента на затворените каналчета. Тук виждаме, че при увеличаването на напрежението затворените каналчета стават по-малко, а при намаляване на напрежението все повече от тях се затварят. Аналогични изводи можем да си направим и тук както и по-горе при графиката за *m*.



На дадената графика виждаме функцията отговаряща за отварянето и затварянето на калиевите каналчета отново спрямо напрежението.

Следващите няколко графики, които ще разгледаме са тези на които ни показват за колко време функциите *m,n* и *h* достигат своите равновесни положения.



Графиката на по ординатата са милисекундите, а по абсцисата отново е напрежението. По графиката можем да видим, че времето за което ще се отворят каналчетата е по-малко дори от 1 милисекунда, което в сравнение с времето нужно за затварянето им както ще видим по-долу е около 1 порядък по-малко.



Това е графиката на функцията, която показва времето за което ще се затворят каналчетата за натрия(*m* ще достигне своето равновесно положение). Както виждате тук нужното време е около 8 милисекунди. Това означава, че каналчетата се отварят много по-бързо отколкото става тяхното затваряне.



Аналогично на горните обосновки тук може да кажем и за , което показва времето на изменение на функцията *n* отговаряща за калиевите йони.

# при фиксирани стойности на ще рагледаме системата ОДУ за .

**Тази глава все още не е оправяна !**

Сега ще фиксираме напрежението и ще разгледаме спрямо времето как ще се промени процентът на отворените и затворените каналчета в аксона.

при фиксирано напрежение 15.



при фиксирано напрежение 60.





На горната графика можем да видим каква е зависимостта на процента на отворените и затворените каналчета, като червената крива е процентът отворени, синьата – процентът на затворените. ( м расте много по-бързо – каналчетата се отварят много бързо, и чак след това започва да действа х – започва затварянето им, но по-бавно от отварянето).

Тъй като коефициентът, който определя поведението на каналчетата, през които преминават  йони се изразява в следващата графика при напрежение 60 (мили волта).





Тук виждаме процента на отворените каналчета на  при напрежение 15 в зависимост от времето.



Тук виждаме процента на отворените каналчета на  при напрежение -20 в зависимост от времето.



Тук виждаме процента на отворените каналчета на  при напрежение 60 в зависимост от времето.

# симулира се протичането на нервен импулс в даден аксон чрез моделът на Hodgkin-Huxley ( за целта системата диференциални уравнения ще да бъде решена числено).

**Тук ще опишем диференчната схема, и протичането на импулса. Не е оправяна!**

За да можем да покажем реално графиката на това как протича нервния импулс през аксона на клетката ще трябва да решим уравнението на кабела, което има следния вид:



Също така ще трябва да решим и системата диференциални уравнения за m, n, и h.

За решение на диференчната схема се изполва метода за апроскимация на производни.



Апроксимирайки всяка производна в уравнението по подобен начин ще получим числено решение на диференциалното уравнение, което представлява диференчна схема.

За да намерим решение ни трябват начални условия:

u(x, 0) – където x е точка по продължението на аксона в нулев момент от време.

u(0, t) – гранично условие в нулевата точка във всеки момент от време.

u(l, t) – l е крайната точка на аксона във всеки момент от време.

тези гранични условия са както следва:

u(l, t) = 0





Сега следва да разпишем уравнението на кабела като заместим в него.



След като решим диференчната схема получаваме матрица от точки които можем да начертаем.

# Ресурси

* Neuroscience.\_A\_mathematical\_primer\_
* <https://highered.mcgraw-hill.com/sites/0072495855/student_view0/chapter14/animation__the_nerve_impulse.html>
* <https://www.youtube.com/watch?v=jcZLtH-Uv8M>
* <http://bg.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D0%B2%D1%80%D0%BE%D0%BD>
* <http://bg.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D1%80%D0%B2%D0%BD%D0%B0_%D1%82%D1%8A%D0%BA%D0%B0%D0%BD>